

# Auswirkungen der Bluttransfusion bei bestehender Thrombose

Maria Rinecker

1957



Aus der Chirurgischen Klinik der Universität München  
Direktor: Prof. Dr. E. K. F r e y

---

AUSWIRKUNGEN DER BLUTTRANSFUSION  
BEI BESTEHENDER THROMBOSE

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität  
zu München

vorgelegt

von

Maria R i n e c k e r

1957

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Referent: Prof. Dr. E. K. Frey

Dekan: Prof. Dr. W. Bickenbach

Tag der mündlichen Prüfung: 25. 6. 1957

UNI-Druck, München 13, Amalienstraße 85

MEINEN ELTERN GEWIDMET



## DISPOSITION:

A: Die blutstillende Wirkung der Transfusion als Erfahrungstatsache

B: 1) Literatur:

- a) Aufgabe und Wirkung der Erythrocyten bei Gerinnung und Transfusion
- b) Aufgabe und Wirkung der Thrombocyten bei Gerinnung und Transfusion
- c) Aufgabe und Wirkung der Leukocyten und Eiweiße bei Gerinnung und Transfusion
- d) Agglutination und Aggregation bei Thrombose und Transfusion
- e) Bedeutung der Retraktion und der vasomotorischen Bewegung
- f) Fischblut oder Konserve
- g) Kompensationsmechanismus des Körpers

2) Experiment:

- a) technisches Vorgehen und physiologische Zahlenwerte
- b) Auswirkung der Venographie
- c) experimentelle Blutwerte
- d) histologische Ergebnisse

C: Transfusion als thromboseverschlechterndes Mittel.



Immer wieder taucht die Frage nach der Wirkung der Bluttransfusion bei bestehender Thrombose auf. Erinnert sei hierbei an die Fälle einer schwereren hämorrhagischen Diathese während einer Antikoagulantientherapie mit Heparin oder Cumarinderivaten, bei der Gaben von Liquemin oder Konakion (Vitamin K<sub>1</sub>) wirkungslos blieben, oder an die postoperative Anaemie bei malignen Tumoren, bei denen häufig eine Thrombose oder doch eine erhöhte Thrombosebereitschaft vorliegt. Als letztes Mittel der Wahl wird hier immer zu der Bluttransfusion gegriffen, ohne daß man über die Wirkungen der Transfusion bisher ganz im klaren ist. Es wird sehr häufig von verschiedenen Autoren auf die gute blutstillende Wirkung der Transfusion hingewiesen, ganz besonders bei Blutungen, die der lokalen Blutstillung nicht zugänglich sind, also z.B. innere Blutungen oder hämorrhagische Diathesen. Und zwar gilt die Bluttransfusion nicht nur als das letzte Mittel, den Blutverlust zu decken, sondern zugleich auch als vorzügliches Mittel zur Blutstillung. Dies wird auf die Anwesenheit von Thrombocyten, Thrombokinasen, Prothrombin und Fibrinogen im Blut zurückgeführt.

Zuerst seien 3 Fälle beschrieben:

1. Fall: Eine Patientin wird wegen eines Narbenbruchs, der von einer Gallenblasenoperation herrührt, in eine Klinik eingeliefert. Nach der Operation des Bruchs wird mit Heparinoid eine Thromboseprophylaxe betrieben. Nach der Operation tritt keine Abfieberung ein, sondern die Temperatur erhöht sich bis auf 38,5°. Es treten Schmerzen in der rechten Wade und Kniegelenk auf. Das Bein wird auf eine Braun'sche Schiene gelagert. Die Patientin bekommt Heparin, es werden Alkoholverbände gemacht und Blutegel angesetzt. Daraufhin fällt die Temperatur lytisch ab, auch die Schmerzen werden erträglicher, aber es herrscht immer noch das Bild einer ausgeprägten Thrombophlebitis. Dann wieder Temperaturanstieg und Schwellung des Beines, die bis zur rechten Hüfte hinaufreicht. Wieder werden 7 Blutegel angesetzt, da der Prothrombinwert auf 98% angestiegen ist. Kurz darauf kommt es zu ausgedehnten Magen-Darmblutungen. Es wird eine Bluttransfusion vorgenommen, die zwar gut vertragen wird, aber das Bein macht doch den Eindruck, als ob sich die Schwellung noch mehr verstärkt hätte. Nur langsam und allmählich tritt die Heilung ein.

2. Fall: Eine Patientin mit einer postoperativen Lungenembolie wird unter eine kombinierte Heparin-Phenylindandion-Therapie gestellt. Am 3. Behandlungstag wird das Heparin abgesetzt, jedoch wird 10 Tage später durch einen Irrtum die Phenylindandiondosis erhöht. Es tritt eine massive Genitalblutung ein, die nach einer Frischbluttransfusion schlagartig zum Stehen gebracht werden kann. Am gleichen Tag stellt sich ein tetanisches Erscheinungsbild ein, das unter einer entsprechenden Behandlung abklingt. Es tritt jedoch gleichzeitig eine erhebliche Polyurie auf, die zu einer Ausscheidung von etwa 2 Liter innerhalb von 4 Stunden führt. Dementsprechend wird die Patientin von einem quälenden Durst geplagt. Nach Kochsalzgaben klingen die Erscheinungen ab. Sie treten jedoch während der nächsten Wochen immer wieder nach dem Sistieren der Kochsalzwirkung auf. Die Patientin wird dadurch hochgradig geschwächt. Im Laufe von 4 Wochen nehmen die Erscheinungen ab.

3. Fall: An einem 67jährigen Patienten wird wegen eines Carcinoms eine transsacrale partielle Rectumresektion vorgenommen. Die Operation verläuft komplikationslos. Im Anschluß daran wird 1 ccm Liquemin verordnet. Irrtümlicherweise wird dem Patienten statt 1 ccm 5 ccm Liquemin intravenös injiziert. 9 Stunden später befindet sich der Patient in einem Kollapszustand und es tritt eine Anurie auf. Das Wundgebiet ist mit flüssigem Blut durchtränkt. Trotz Transfusionen, Stimulation und Vitamin K-Gaben intravenös kann keine wesentliche Besserung beobachtet werden. Protaminsulfat wird nicht verabreicht. In den folgenden Tagen verschlechtert sich der Zustand des Patienten sehr rasch. Es kommt zur Verwirrung und 9 Tage nach der Operation tritt der Exitus letalis ein. Die Sektion ergibt: Massive Blutungen, Kreislaufversagen mit terminaler Embolie.

Wir wollen zuerst die einzelnen corpusculären Bestandteile des Blutes in ihrer Beziehung zur Thrombose und zur Bluttransfusion nachprüfen.

Beginnen wir mit den Erythrocyten. Die Erythrocyten haben wohl kaum eine größere Bedeutung als aktiv in das Gerinnungsgeschehen eingreifende corpusculäre Bestandteile. Fonio hat die Anschauung, daß die Erythrocyten im Thrombus lediglich corpusculäre Bestandteile sind, die sich im Fibrinnetz des sich bildenden Thrombus gefangen haben. Und insofern tragen die Erythrocyten ihren Teil zur Gerinnung bei - als Belastungsmaterial.

Geraten Erythrocyten in eine hypotonische Lösung, so vermag diese Lösung auf Grund der osmotischen Gesetze in die Erythrocyten einzudringen. Es

erfolgt dadurch ein Aufquellen der Erythrocyten, bis schließlich die Randschichten der Erythrocyten platzen und das Hämoglobin ausgeschwemmt wird. Zurückbleiben nur noch die Stromata, die auch Blutschatten genannt werden. Diese Veränderung an den Erythrocyten geht aber nicht nur in hypotonischen Lösungen vor sich, sondern es ist auch der reine physiologische Vorgang des Alterns. Und ebenso tritt das gleiche Ereignis bei Anwesenheit von Saponinen im Blut und bei hämolytischem Blutserum ein. Blutschatten entstehen aber auch bei Infektionen und das wird um so verständlicher, wenn man bedenkt, daß Streptokokken und Staphylokokken sich hauptsächlich gerade durch eine Hämolysinbildung auszeichnen. Die Blutschatten fördern jedoch die Thrombosebereitschaft. So gibt Kucsynski an, daß "Blutschattenthromben" nach einer Hämolyse durch Transfusionen vorkommen. Das heißt auch, daß ein Infekterkrankter, der eine Bluttransfusion bekommt, auf Grund seiner vermehrt vorkommenden Blutschatten doch sehr zur Thrombose hin gefährdet ist, auch wenn er gesundes Spenderblut infundiert bekommt, das er gut verträgt, besonders da nach Meinung Kollers die Bluttransfusion allein schon in jedem Fall das Gerinnungspotential des Empfängers erhöht. So kommt in diesem Fall noch die Belastung mit den Blutschatten hinzu.

Dietrich beschreibt nun einen Fall, bei dem ein Kriegsverletzter eine Transfusion erhält, da er durch seine Verwundung einen starken Blutverlust erlitten hatte. Trotzdem alle Blutverträglichkeitsproben berücksichtigt worden waren, tritt kurz nach der Bluttransfusion der Tod ein. Die Obduktion ergibt eine Menge von Blutschattenthromben in den kleinen Lungengefäßen. Der Patient hatte an einer Furunkulose gelitten. Umgekehrt wird das Spenderblut eines Infekterkrankten für den Empfänger doppelt gefährlich sein, da er damit nicht nur eine Infektion übertragen bekommt, sondern in ihm zugleich mit der infundierten Blutschattenmenge die Thrombosegefahr vermehrt wird.

Es ist aber gar keine Infektion notwendig, um vermehrt Blutschatten im Empfängerkreislauf vorkommen zu lassen. Nach jeder Transfusion kommen erhöht Blutschatten in der Blutbahn des Empfängers vor. Habelmann ist der Anschauung, daß die Bluttransfusion eine Heterotransplantation mit all ihren entsprechenden Reaktionen ist. Das heißt also, der Körper will seine Individualität aufrecht erhalten und bekämpft auf Grund dessen das Fremde, das seine "Persönlichkeit" verändern möchte. Und der Sieg des Körpers besteht in dem Untergang des Überpflanzten, in Nekrose, in Auflösung und Einschmelzung also. Logischer Weise geht das Schwächere vor dem Widerstands-

fähigeren zugrunde. Und das wären im Falle der Erythrocyten die älteren vor den jüngeren. Ein gesunder Körper bildet fortzu neue Erythrocyten und zerstört im gleichen Tempo die alten Erythrocyten. Das bewirkt also, daß im gesunden Blut alle Altersstufen der Erythrocyten vertreten sind. Der Empfänger bekommt deshalb durch das Blut eines gesunden Spenders auch alte, untergangsreife Erythrocyten übertragen. Und diese greift nun das Retikulo-endotheliale System des Empfängers zuerst an und hämolysiert sie, das heißt, es trennt Hämoglobin und Blutschatten. Nach zeitweiser Übernahme des Sauerstofftransportes durch die fremden Erythrocyten werden mit zunehmender Kräftigung des Körpers auch diese noch abgebaut. Also findet auch bei genauester Beobachtung der Verträglichkeitsproben bei jeder Bluttransfusion eine zusätzliche Hämolysen im Empfänger statt - zusätzlich zu dem Abbau der körpereigenen Erythrocyten.

Das Kriterium hierzu mag sein, daß die bei der Bluttransfusion auftretenden Blutschatten in einem viel zu kleinen Mengenbereich verbleiben, als daß sie tatsächlich schädigend auf den Körper einzuwirken vermöchten, besonders wenn man bedenkt, daß im Falle eines stärkeren Blutverlustes die Anzahl der Erythrocyten doch ganz beträchtlich vermindert sein kann und damit sofort eine weitgehende Hemmung der Blutmauserung in Gang gebracht wird. Unter diese verminderte Mauserung fallen sicher auch die fremden Erythrocyten. Dadurch wird die Bildung von Blutschatten in einem derart kleinen Rahmen gehalten, daß es auch bei bestehender Thrombose um zu kleine Mengen geht, als daß die Thrombose nachdrücklich verschlechtert werden könnte.

Diese Tatsache kann ganz gut zutreffend sein auf die Frischblutübertragung; wie verhält es sich aber nun bei der Übertragung von konserviertem Blut? In der Konserve herrschen trotz aller chemischen Kunstgriffe andere Milieubedingungen als in dem Gefäßsystem. Die weniger widerstandsfähigen Erythrocyten werden hier also erst recht hämolysiert. Zieht man dann noch das größere Alter der Blutkonserve in Betracht, so ist es gut denkbar, daß bei der Transfusion von Konservenblut ungleich mehr Blutschatten auftreten als bei einer Frischblutübertragung. Sollte noch dazu eine größere Bluttransfusion notwendig sein, die aus Blutkonserven bestritten wird, so kann die Menge der Blutschatten gut groß genug werden, um die vorliegende Thrombose tatsächlich in starkem Maß zu verschlechtern.

Erwähnt sei auch noch, daß kohlensäurereiches Blut mehr zur Gerinnung neigt denn sauerstoffreiches. Das wird bewiesen durch die Tatsache, daß venöses Blut schneller als arterielles gerinnt. Die Kohlensäure wird deshalb

in einem Körper, der zugleich mit dem Blutverlust auch einen Verlust an Erythrocyten erlitten hat, die doch seine wesentlichsten Sauerstoffträger sind, stark vermehrt sein. Dies ist das erste thrombosegefährdende Moment und zwar bedingt durch die Tatsache des Blutverlustes allein. Soll der Blutverlust durch die Transfusion von konserviertem Blut wettgemacht werden, so kommt als zweites zur Thrombose führendes Moment das Alter der Konserve hinzu, denn es ist eine Tatsache, daß ältere Erythrocyten bei weitem nicht mehr so zum Sauerstofftransport befähigt sind als die jüngeren. Und damit ist die Konserve stark kohlensäurehaltig. Demnach wäre also eine Frischbluttransfusion unbedingt einer Konserve bei thrombotischen Erkrankungen vorzuziehen.

Eine ganze Menge Einzelheiten ist über die Eigenschaft und das Verhalten der Thrombocyten bekannt und trotzdem ist ihre Rolle im Gerinnungsgeschehen immer noch ziemlich unklar. Wie verhält sich z.B. die Thrombocytenzahl zur Gerinnungs- und Blutungszeit? Man weiß, daß bei einer Thrombopenie eine erhöhte Blutungszeit vorliegt, die Gerinnungszeit kann dabei aber ganz normal bleiben - wie der Morbus Werlhofi beweist. Wie liegen nun die Verhältnisse bei einer Thrombocytose?

Daß die Thrombocyten aktiv in das Gerinnungsgeschehen eingreifen, ist erwiesen. Der Thrombocyt besteht bekanntlich aus einem Hyalomer und einem Granulomer. Fonio bewies, daß das Hyalomer dabei die Aufgabe des Festhaltens des Thrombus an der Gefäßwand oder dergleichen hat, während das Granulomer der Träger der Thrombokinase ist. Dietrich beobachtet postoperativ eine Thrombosebildung gerade, wenn vorher eine Prophylaxe mit Heparinpräparaten betrieben wurde. Er kann dabei während der Prophylaxe eine Thrombopenie feststellen, die nach dem Sistieren der Prophylaxe in eine Thrombocytose umschlägt. Dietrich erklärt diese Erscheinung als Reaktion des Körpers, der um sein Gleichgewicht kämpft. Kommt es nun während einer Antikoagulantientherapie zu einer hämorrhagischen Diathese, so wird nach vorheriger Thrombocytenverminderung im Anschluß an die Blutung eine Thrombocytenvermehrung beobachtet, ohne daß der Patient eine Transfusion bekommen hat. Diese Vermehrung körpereigener Thrombocyten wird durch eine vermehrte Ausschwemmung aus dem Reticulo-endothelialen System erklärt, zu der die Blutung den auslösenden Reiz geliefert hat. Hueck schreibt, daß die Operation eine Alteration des Thrombocytenapparates erzeugt, das heißt, daß bis zum 5. Tag nach der Operation eine Verminderung der Thrombocyten beobachtet werden kann, die dann am 5. postoperativen Tag in eine steigende Zunahme der Thrombocyten bis zum 8. - 11.

Tag umschlägt. Dabei kann es zu einer wesentliche Überhöhung der Thrombocytenzahl kommen. Erst ab ungefähr 11. Tag tritt wieder die Rückkehr zu Norm ein, beziehungsweise ein 2. Absinken bis zu subnormalen Werden. Nach Frey beträgt der Thrombocytenanstieg am 5. Tag nach der Operation oder nach Blutverlusten bis zu 50 %. Evans findet diesen Anstieg auch bei Entfernung maligner Tumoren oder Allgemeininfekten. Nach Stuber bewirkt eine Übersäuerung, wie sie nach Blutverlusten vorkommt, eine Vermehrung der Thrombocyten. Demnach wäre auch hier wiederum das erste Moment, das zur Verschlechterung der Thrombose führt, in der Tatsache der Blutung selbst gelegen. Und erst als zweites belastendes Moment kommt die Bluttransfusion hinzu.

Gross berechnet nun die Thrombocytenwerte bei Transfusionen. Er berücksichtigt dabei absichtlich nicht die etwaige Plättchenzerstörung oder -agglutination. So würde also eine Transfusion von 400 ccm mit 200 000 Thrombocyten im ccm, beim Empfänger mit einem Thrombocytenausgangswert von 20 000 - das würde einer Thrombopenie entsprechen, die zum Beispiel durch eine Blutung während einer Antikoagulantientherapie entstanden ist - und einer Gesamtblutmenge von 4 - 5 Litern die Thrombocytenzahl überschlagsmäßig verdoppeln. Damit würde die Thrombocytenzahl sicher nicht aus dem Streubereich der persönlichen und methodischen Schwankung herausführen, auch die sogenannte kritische Grenze um 60 000 - 80 000 pro ccm der Blutungsbereitschaft nicht überschreiten. Da Tzank und Chiche der Meinung waren, daß die Thrombocytenerrhöhung nach Transfusion aus einer vermehrten Ausschwemmung eigener Thrombocyten sich erklären lassen, - analog der Beobachtungen nach Operationen usw. - stellt Gross auch darüber Versuche an. So beobachtet er, daß nach größeren Transfusionen zwar eine deutliche Ausschwemmung von Leukocyten stattfindet, nicht aber von Thrombocyten in entsprechendem Maße. Hierdurch kommt Gross zu der Schlußfolgerung, daß bei kleineren Transfusionen keine wirksame Erhöhung der Thrombocytenzahl erreicht wird, große Frischbluttransfusionen (über 1000 ccm) hingegen erhöhten sicher die Thrombocytenzahl im Empfänger, und zwar allein schon aus der Zufuhr fremder Thrombocyten, wie sich berechnen läßt. Allerdings sind die wahren Werte immer etwas niedriger als die berechneten wegen des Blutplättchenzerfalls. Außerdem bleibt die Plättchenerrhöhung nur während weniger Stunden nachweisbar, denn - wie auch Tzank und Chiche beobachten - darf man die Lebensdauer der transfundierten Thrombocyten keinesfalls höher als 4 Tage veranschlagen. Bei gehäuften kleineren Transfusionen im Abstand eines oder mehrerer Tage darf man also keine Erhöhung der Thrombocyten beim Empfänger erwarten, da ja die Mehrzahl der am Vor-

tage übertragenen Thrombocyten im Augenblick der neuerlichen Transfusion schon zugrunde gegangen ist, während eine große Frischbluttransfusion sicher - bei vorliegender Thrombopenie - eine Thrombocytenerrhöhung mit sich bringt. Ausdrücklich sei hier die Frischbluttransfusion betont, da bei einer älteren Konserve die Thrombocyten weitgehend schon zerfallen und auch die Gerinnungsfaktoren schon abgebaut sind. Doch davon später. Kurz sei nur noch erwähnt, daß wahrscheinlich nicht die eigentliche Erhöhung der Thrombocytenmenge das thrombosefährdende Moment ist, sondern vielmehr der Zerfall der Thrombocyten und das damit verbundene Freiwerden von Thrombokinasen. Daß infundierte Thrombocyten im Empfängerkreislauf eher abgebaut werden als die infundierten Erythrocyten, ist leicht aus der Tatsache erklärbar, daß die Thrombocyten ja noch viel mehr ihre selbständige, lebendige Individualität bewahrt haben als die Erythrocyten, die im reifen Zustand nur noch eine rein physikalische Funktion zu erfüllen haben, und die wegen ihrer Kernlosigkeit nicht mehr lebende Zellen im eigentlichen Sinn genannt werden können. Deshalb wird die Persönlichkeit des Empfängers durch die Erythrocyten viel weniger bedroht als durch die Thrombocyten, gegen die der Körper also zuerst ankämpfen muß. Und dieser plötzlich gehäufte Abbau von Thrombocyten mit dem dadurch bedingten Freiwerden von Thrombokinasen kann also recht gut in thromboseverschlechternde Größen geraten. Nicht zuletzt sei auch noch an die Gefahr der Thrombocytenerrhöhung seitens des Spenders erinnert. Jede Blutbank verfügt über ein mehr oder minder gleichbleibendes Spendermaterial. Tatsache ist, daß es nach Blutentnahmen zu unregelmäßigen Schwankungen der Blutwerte sowohl nach oben als auch nach unten kommt. Hauptsächlich der Thrombocyten- und Eiweißgehalt ist nach häufigen Blutspenden erhöht, besonders dann, wenn sich der Spender nicht gut ernähren kann, wie dies häufig der Fall ist. Es bliebe deshalb eine Forderung, daß die Spender nicht allzu häufig herangezogen werden und daß sie sich gut ernähren können.

Der Beitrag der Leukocyten zur Blutgerinnung ist noch ziemlich unbekannt. Hauptaufgabe der Leukocyten ist es jedenfalls, die Individualität des Körpers aufrecht zu erhalten, der sie kraft ihrer Befähigung zu Makrophagen nachzukommen vermögen. S. Frey findet eine postoperative Leucocytose und glaubt, daß dies eine Thrombokinaservermehrung bewirken würde. Einige Autoren glauben nämlich, daß auch in den Leukocyten eine Thrombokinasen vorhanden ist. Diese würde dann vermehrt frei bei Leukocytenuntergang.

Jürgens prüft die Eiweißverhältnisse in Beziehung zur Gerinnung und findet, daß bei Albuminvermehrung eine Blutungsneigung auftritt, während bei Globulin- und natürlich auch bei Fibrinogenanreicherung eine Thrombosebereitschaft vorliegt. Die durch eine Bluttransfusion übertragenen Globuline würden also thrombosefördernd wirken. Diese Wirkung wird aber durch die ebenfalls überkommenen Albumine und die dadurch entstehende Blutungsneigung wieder wettgemacht. Nun bewirken jedoch die aus den Leukocyten entstandenen Eiweißabbauprodukte eine Vermehrung der grobdispersen Eiweißkolloide und damit eine Verminderung der Blutstabilität. Dies kann bei größeren Transfusionen sicher einen Faktor zur Thromboseverschlechterung beitragen. Ganz kurz sei noch an den verstärkten Leukocytenzerfall bei einer Infektion und der dabei erhöhten Thrombosebereitschaft erinnert. Blutschatten, Leukocytenzerfall- und Eiweißabbauprodukte aus Infektionsgebieten belasten den Kreislauf zur grobdispersen Kolloidphase hin.

Die Frage, warum die Blutschatten, die Eiweiße und die kohlenensäurebeladenen Erythrocyten thrombosefördernd sind, ist vielleicht durch die Agglutination durch die Ladungsänderung zu beantworten. Fibrinogen- und Globulinzunahme bei gleichzeitiger Albuminabnahme bewirken eine Herabsetzung der Plättchenladung und damit eine Agglutination. Desgleichen bedingt eine Soannungszunahme durch Kohlenräure eine Herabsetzung der Thrombocytenladung. Zilliacus meint, daß bei bestehender Thrombose die Senkungsgeschwindigkeit der Blutkörperchen immer erhöht ist als Ausdruck einer bestehenden intravasculären Erythrocyten- bzw. Blutkörperchenaggregation. Diese Aggregation wird durch eine Verminderung von kleinmolekularen Substanzen verursacht. Nun tritt aber eine halbe Stunde nach einer Bluttransfusion noch dazu eine erhebliche Vermehrung der bereits bestehenden Erythrocytenaggregation auf. Diese Beobachtungen am Blutstrom machte Zilliacus in den kleinen Blutgefäßen der Conjunktiva. Und er nimmt an, daß die erhöhte Senkungsreaktion post transfusionein ein Ausdruck dieser Aggregation ist. Nach seiner Meinung bedeutet dies eine erhöhte Thrombosebereitschaft durch Sedimentierung in vivo von großen Erythrocytenaggregaten, erhöhte Agglutination und Zerfallstendenz von Thrombocyten und das Vorkommen von großmolekularen, thromboplastischen Substanzen.

Durch eine Reihe von Versuchen hat Fonio bewiesen, daß die Retraktion des Blutgerinnsels eine wichtige Rolle in der Thrombose spielt, besonders in Hinblick auf die Gefahr einer Embolie. So findet er, daß die Antikoagulantien eine schlechte Retraktion bewirken und außerdem bleibt der Thrombos bei der Antikoagulatientherapie nur schwach adhaerent. Nun kommt durch die

Bluttransfusion ein rein mechanischer Faktor hinzu, da - nach Koller - durch die Transfusion vasomotorische Bewegungen ausgelöst werden können. Dafür spricht auch die Blutdruckerhöhung nach Transfusionen. Diese vasomotorischen Bewegungen können Anlaß zu einer Thrombosemobilisierung, das heißt zur Embolie geben. Deshalb befürwortet Koller ein sehr langsames Einfließen des zu transfundierenden Blutes, wenn durch die Größe eines Anaemieschadens eine Transfusion unumgänglich ist. Nur so können die Änderungen im Gerinnungspotential sowie die Störung in der Vasomotorik auf ein Minimum beschränkt gehalten werden.

Bei einer Transfusion von frischem Plasma werden dem Empfänger genau so wie bei der Vollbluttransfusion alle im Plasma gelösten Gerinnungsfaktoren übertragen, wie Fibrinogen, Thrombokinase, Prothrombin usw. Nur die Thrombocyten mögen in der Plasmatransfusion vermindert sein, wenn das Plasma durch die Sedimentation gewonnen wurde, oder ganz fehlen, wenn das Plasma durch Zentrifugieren von den corpuskulären Blutbestandteilen getrennt wurde. Fonio findet nun im Hinblick auf die Retraktion einen Vorteil der Plasmatransfusion gegenüber der Vollbluttransfusion. Bei der Vollbluttransfusion werden nämlich die Erythrocyten - wie schon erwähnt - als Gerinnungsballast in den Fibrinmaschen passiv eingeschlossen, und beeinträchtigen so durch ihre starre Masse das unbehinderte Zusammenziehen des Koagulums. Beweis dafür bieten das hämophile Blut und Blutarten mit erhöhter Senkung. Hier senken sich die Erythrocyten vor dem Einsetzen des Fibrinausfalles und der Gerinnungsvorgang geht im oberen Teil der Blutsäule, im Plasmateil, und im unteren, in der Erythrocytenschicht, gleichzeitig vor sich. Das Fibringerinnsel retrahiert sich aber im Plasmateil kräftiger - wie auch die Thrombelastographie bestätigt - und wird zu einem schmalen festen Koagulum, während das Gerinnsel in der unteren Schicht infolge der eingeschlossenen, starren Erythrocytenmassen nur eine mangelhafte Retraktion aufweist. Daraus resultiert eine Kolbenform des Koagulums, die typisch für das hämophile Blut ist und als diagnostisches Characteristicum verwendet werden kann. Bedenkt man nun, daß gerade bei hämorrhagischen Diathesen, die durch Antikoagulantientherapie hervorgerufen worden sind, die Thrombusretraktion eine sehr mangelhafte ist, so wirkt im Falle einer Vollbluttransfusion nicht nur das rein mechanische Moment, das durch die plötzliche Gefäßauffüllung und vasomotorische Bewegung in Erscheinung tritt, gefährlich, sondern die Retraktion wird noch weiter verschlechtert werden durch die Erythrocytenmasse, was doch die Gefahr einer Embolie stark vergrößern dürfte.

Immer wieder taucht die Frage nach der besseren Verträglichkeit von Frischblut oder Konservenblut auf. Fonio meint dazu, daß Frischblut alle physiologischen Gerinnungs- und Thrombosekomponenten in voller Wirksamkeit innehat, während die Blutkonserven nicht mehr die volle Zahl der Thrombocyten besitzen, da ja die Blutplättchen nach 24stündiger Aufbewahrung bereits um ca. 60 % infolge ihres Zerfalles abgenommen haben, um einiges später ganz zu verschwinden. Ob die volle Wirksamkeit der Thrombokinase und des Prothrombins bei längerer Aufbewahrung ungeschwächt erhalten bleibt, läßt er dahingestellt. Koller hingegen bekennt sich zu der Auffassung, daß bei hämorrhagischen Diathesen zur Hämostase Konservenblut ebenso gut verwandt werden könne wie Frischblut, da sich nach seiner Meinung der Prothrombingehalt über mehrere Tage hin in der Konserve konstant erhält, falls die Konserve unter sterilen Bedingungen hergestellt worden ist. Marx hingegen vertritt die Meinung, daß die Konserve eben durch den Thrombocytenzerfall und dem damit verbundenen Freiwerden der Thrombokinase thrombosefördernd wirkt. Außerdem haben die Thrombocyten im konservierten Blut Pseudopodien gebildet, - trotz sorgfältigster Materialauswahl zur Konserve - die ja die erste gestaltliche Veränderung der Thrombocyten zur Gerinnung bilden. Weiter sind in der Konserve durch den Erythrocytenuntergang Blutschatten freigeworden und es sind auch sicher Eiweißveränderungen, durch den Milieuwechsel bedingt, eingetreten. Später allerdings werden nach Marx fibrinolytische Stoffe in dem konservierten Blut frei, sodaß jetzt das Blut absolut nicht mehr gerinnungsfördernd wirkt. Es ist allerdings unsicher, wann dieser Zeitpunkt eintritt. Koller hingegen warnt insofern vor der Verwendung von Konservenblut bei thrombosegefährdeten Patienten, da bei der Konserve nicht nur die vermehrte Hämolyse gefährlich wirken kann, sondern auch die schleierhaften Gerinnsel, die hauptsächlich in älteren Konserven vermehrt auftreten. Das sorgfältige Abfiltrieren einer solchen Konserve allein genügt nicht zur Beseitigung der Gefahr, denn infolge des Thrombingehaltes des Blutes kann es dabei doch noch zur Nachreaktion durch Gerinnungsvorgänge kommen. Auch Fonio meint, daß die durch den Thrombocytenzerfall freiwerdende Thrombokinase und die entstandenen Eiweißkörper eine Gefahr zur Thrombose mit sich bringen, die nicht außer acht gelassen werden dürfte.

Tzank führt unter anderen 2 Fälle vor, bei denen eine starke Blutungsneigung vorlag, die nur mit Konservenblut gestillt werden konnte.

1. Fall: Eine Patientin leidet an einer Thrombopenie, sie hat sehr sehr starke Blutungen und weist eine Purpura der Haut auf. Sie bekommt eine Frischbluttransfusion, die aber kein Sistieren der Blutung mit sich bringt.

Einige Tage später wird eine Transfusion von 10 Tage altem Konservenblut vorgenommen. Diese vermag die Blutung zu stillen.

2. Fall: Eine Patientin wird mit sehr starken Mensesblutungen, die über 14 Tage andauern, in die Klinik eingeliefert. Sie bekommt eine Frischbluttransfusion, die völlig wirkungslos bleibt, während nach zweimaliger Transfusion von 10 Tage altem Konservenblut das Sistieren der Blutung eintritt.

Nach Tzank tritt die Blutstillung post transfusionem von 10 Tage altem Konservenblut wegen der nach 10 Tagen freigewordenen Thrombokinasen ein. Er stellt sich dabei vor, daß mit dem Thrombocytenzerfall immer mehr Thrombokinasen frei wird, die dann am 10. Tag nach der Herstellung der Konserve die höchste Konzentration im Blut erreicht hat. Auch die russische Schule ist der Anschauung, daß vom 8. - 15. Tage nach der Konservenherstellung die größte Wirkung der Gerinnungsfermente vorliegt. Tzank glaubt, daß um den 15. Tag herum der abbauende Prozeß in der Konserve jedoch auch auf die Fermente selbst übergreift, sodaß ihre Aktivität abnimmt, ja schließlich ganz aufhört. In diesem Augenblick scheint das Blut keine andere Wirkung mehr zu haben als diejenige, welche durch die Erythrocyten verursacht wird, die noch im Blut vorhanden sind. Die Erniedrigung des PH und die Vermehrung des Milchsäuregehaltes machen nach Tzank noch einen weiteren wichtigen Punkt im Hinblick auf die hämostatische Wirkung der jüngeren (8. - 15. Tag) Blutkonserve aus. Im Frischblut ist die Thrombokinasen in den Thrombocyten enthalten, welche geschlossene Systeme darstellen und infolgedessen wirken die Fermente hier wenig oder gar nicht. Im Konservenblut hingegen sind die Fermente befreit, sie sind - wenn man so sagen darf - in Lösung und ihre Wirkung wird noch dazu durch die nun vermehrt auftretende Milchsäure verstärkt, weil dadurch der PH des Blutes sinkt und die Gerinnungsfermente in einem etwas saurem Milieu eine optimale Aktivität besitzen.

Alle diese Tatsachen machen die Entscheidung zwischen Frischblut oder Konserven zur Transfusion immerhin recht schwer. Auf der einen Seite steht das Frischblut mit seinen Gerinnungsfermenten in voller Wirksamkeit und seinen in der Mehrzahl noch intakten Thrombocyten, daneben die jüngere Konserve mit den zerstörten Thrombocyten, mit den erniedrigten PH-Werten, und den in optimaler Wirksamkeit stehenden Fermenten. Die ältere Konserve enthält in erhöhtem Maße Blutschatten, Eiweißabbauprodukte und oft noch schleierhafte Blutgerinnsel. Auch ist in der älteren Konserve die Kohlensäure stark erhöht. Hingegen weist sie eine äußerst starke Inaktivierung der Fermente auf, ganz abgesehen von den fibrinolytischen

Stoffen, die nach Marx in der älteren Konserve auftreten. So findet Fonio eine Frischbluttransfusion bei bestehender Thrombose als gänzlich kontraindiziert, ebenso die jüngere Blutkonserve. Er gibt der älteren Blutkonserve (ab 15. Tag) den Vorzug, falls keine schleierhaften Gerinnsel aufgetreten sind.

So finden also Fonio, Koller, Zilliacus, Haegeli und viele andere Forscher eine Bluttransfusion als thrombosegefährdendes Mittel. Haynal jedoch glaubt, daß die Transfusion im Gegenteil sogar eine günstige Wirkung bei Thrombosen ausübe. Pálos sucht die Lösung darin, daß der Organismus die optimalen Gerinnungsverhältnisse des kreisenden Blutes fortwährend aufrechtzuerhalten bestrebt ist. Dies wird durch zahlreiche Kompensationsmechanismen erreicht, die zum Teil extravasal sind und sich zum Teil im kreisenden Blut befinden. Die Funktion der extravasalen, das heißt der geweblichen Abwehrmechanismen wird durch einen zwischen dem kreisenden Blut und den Geweben bestehenden dynamischen Gleichgewichtszustand gesteuert. Werden dementsprechend die Gerinnungsverhältnisse des kreisenden Blutes künstlich von außen beeinflusst, so treten kompensatorische Gewebereaktionen auf, die die optimalen Verhältnisse wieder herzustellen bestrebt sind. Diese Kompensationsmechanismen können leicht in den Zustand der Überkompensation geraten. Aus diesem Grunde kommt es bei intravenösen Gaben kleinster Mengen von Thrombin oder Thrombokinasen oder auch nach intravenöser Verabreichung kleinster Blutmengen anstatt zu einer Verkürzung zur Verlängerung der Gerinnungszeit. Es wird angenommen, daß nach intravenöser Verabreichung von Thrombin, Thrombokinasen und ähnlichem eine Fibrinopenie zustande kommt, die für die Verlängerung der Gerinnungszeit verantwortlich ist. Nach Versuchen von Pálos kommt dagegen die Verlängerung der Gerinnungszeit auch dann zustande, wenn kleinste Mengen oben erwähnter Stoffe verabreicht werden, die noch keine Senkung des Fibrinogenspiegels zu bewirken imstande sind. Für die Auffassung, daß es sich hier um Überkompensation handelt, spricht auch der Umstand, daß nach intravenöser Verabreichung kleiner Heparindosen beziehungsweise nach Entnahme kleiner Blutmengen eine entgegengesetzte Wirkung, nämlich die der Gerinnungszeitverkürzung, erfolgt. Die wichtigste unter den intravasalen Kompensationsvorgängen ist die ausgeprägte, thrombininaktivierende Fähigkeit des Blutplasmas. Wird eine Gerinnung mittels überschüssigen Thrombins zustandegebracht, so wird laut Gerendás nach erfolgter Gerinnung das Thrombin rasch inaktiviert. Falls zu dem Preßsaft des Gerinnsels weitere Mengen von Thrombin zugegeben werden, wird auch diese Thrombinmenge schnell inaktiviert, was die äußerst große Inaktivierungsfähigkeit des Blutes beweist.

Die erwähnten Kompensationsmechanismen sind auch bei Thrombosen und hämorrhagischen Diathesen zu beobachten. Bei Thrombosen fehlt sehr oft die Steigerung der Blutgerinnung beziehungsweise die Vermehrung einzelner gerinnungsfördernder Faktoren, ja es ist bei Thrombosen sogar manchmal eine Verlängerung der Gerinnungszeit zu beobachten. Diese ist dadurch zu erklären, daß sich der Organismus nach erfolgter Thrombose durch Mobilisierung eigener gerinnungshemmender Faktoren im Sinne einer Kompensation beziehungsweise Überkompensation zur Abwehr setzt. Bei hämorrhagischen Diathesen, wie zum Beispiel bei der Hämophilie, sind die großen spontanen Schwankungen der Gerinnungszeiten auch diesen Kompensationsbestrebungen zu danken. So ist bei Hämophilie die Gerinnungszeit durch sehr kleine Mengen intravenös injizierten Heparins (500 - 1000 E) vorübergehend verkürzbar. Pálos hält auch das refraktäre Stadium, welches nach der Behandlung der Hämophilen mit antihämophilem Globulin und Transfusionen zustande kommt, für eine überkompensatorische Gewebsreaktion. Es werden also nach diesen Angaben nicht nur gerinnungshemmende und -fördernde Stoffe bei der Transfusion übertragen, sondern es werden dadurch auch Kompensationsreaktionen ausgelöst, die sich auch zur Überkompensation entwickeln können. Dem ist lediglich gegenüber zu stellen, daß das Gerinnungsgleichgewicht bei einer Thrombose, die doch weit mehr als nur einen lokalen Bezirk in Mitleidenschaft zieht, weit mehr gestört sein mag.

Diesen Erkenntnissen aus der Literatur möchte ich nun die Experimente an Kaninchen gegenüberstellen. Der Vorgang war folgender: In die innere Randvene des Kaninchenohres wurde reines Thrombin der Behringwerke injiziert. Als die für das Kaninchen günstigste Konzentration erwies sich eine Behring-Ampulle, die mit 5 ccm physiologischem Kochsalz verdünnt wurde; davon wurde 1 ccm in die Vene injiziert. Vorher jedoch mußte das Ohr sorgfältig körperwärts mit 2 Darmklemmen (beide Randvenen) abgeklemmt werden, um zu verhindern, daß das Thrombin in den Kreislauf gerät. Dabei erwies es sich als günstig, die in der Mitte des Kaninchenohres verlaufende Arterie nicht abzuklemmen, damit die Vene besser blutgefüllt blieb. Dann wurde also 1 ccm des verdünnten Thrombin injiziert und zwar in der unteren Hälfte der Randvene, denn man mußte den Thrombus möglichst in der Mitte der Vene haben wegen der späteren Venographie. Zu beachten war dabei, daß der Thrombus immer mehr oder weniger rückläufig in der Vene entstand. Die Konzentration wurde so gering gewählt, damit der Thrombus möglichst klein blieb, um später - da die Länge der Vene sehr begrenzt ist - noch Messungen vornehmen zu können. Allerdings lag deshalb auch die Schwierigkeit darin, daß sich die Thrombuskonzentra-

tion als zu gering erweisen konnte, besonders wenn größere Kollateralen von der Vene abgingen, die dann das injizierte Thrombin zu sehr verdünnten, sodaß kein Thrombus mehr entstand. Im Röntgenbild ließ sich dann in diesem Fall nur eine etwas aufgeraute Gefäßwand darstellen.

10 Minuten nach der Injektion ungefähr wurden dann die Klemmen abgenommen, denn bis dahin war schon eine gewisse Gerinnung erfolgt, wenn auch der eben entstandene Thrombus noch von so weicher Konsistenz war, daß er bei der Darstellung noch glatt durchstochen werden konnte. Nach 2 - 3 Stunden ließ sich dann manchmal schon ein lockerer Thrombus darstellen. Jedoch war auch hier das Gerinnsel noch so locker, daß 24 Stunden später bei der Darstellung eine scheinbare Verkleinerung des Thrombus nachzuweisen war, die aber nur auf die später erfolgte Retraktion des Gesinnsels zurückzuführen war. Es wurde aus diesem Grunde die erste Venographie in der Versuchsreihe immer erst 24 Stunden nach der Injektion des Thrombins durchgeführt.

Die Venographie wurde derart gehandhabt, daß man einmal möglichst körpernahe ungefähr 1 ccm Per-Abrodil "M" Bayer in die Randvene injizierte und noch während der Injektion eine Röntgenaufnahme vornahm. Die zweite Injektion geschah dann ziemlich nahe der Ohrspitze und ein zweites Bild wurde geschossen. Durch diese beiden Bilder konnte man einigermaßen genau eine Aussparung in dem Venenverlauf feststellen, die sich abmessen ließ. Manchmal erhielt sich die erste Venenfüllung - je nach Größe der abgehenden Kollateralen - noch bis zum 2. Bild mit der 2. Füllung, sodaß dann in einer Aufnahme sowohl die obere als auch die untere Begrenzung des Thrombus sichtbar war. Die Per-Abrodil-Menge war allerdings nicht immer konstant, da die injizierbare Menge ganz von der Dicke der Vene und vor allem von der Länge des Ohres einerseits und des Thrombus andererseits abhängt. Nach Möglichkeit wurde aber immer 1 ccm Per-Abrodil eingespritzt.

War nun ein Thrombus dargestellt, so wurde zur Transfusion übergegangen, die jeweils an der inneren Randvene des anderen Ohres vorgenommen wurde. Weitere 24 Stunden später erfolgte dann die 2. Venographie zur Feststellung der Thrombusgröße und damit der Wirkung der Transfusion auf den Thrombus.

Berechnet man für einen Menschen von 70 kg Körpergewicht eine Blutmenge von 6 Liter, so entspricht dies - es wurden jeweils Kaninchen von ungefähr gut 5 Pfund gewählt - einer Blutmenge von ca. 215 ccm beim Hasen. Demnach entspricht also eine Transfusionsmenge von 15 ccm beim Kaninchen in menschlichen Verhältnissen einer Blutmenge von nicht ganz 500 ccm, was einer mittleren Transfusionsmenge gleichkommt. Nach Möglichkeit wurde

immer mit einer Transfusionsmenge von 12 - 15 ccm gearbeitet.

Auf Blutgruppen wurde nicht geachtet, weil derartige Dinge bei den Kaninchen noch nicht genau erforscht sind. Es wurden allerdings probenhalber auch Vollbluttransfusionen gemacht ohne vorherige Thrombineinspritzung und dabei zeigten sich nie Unverträglichkeitsreaktionen.

Zu den Experimenten erwiesen sich also fünfpfündige Kaninchen mit braun-grauer Farbe, die dem Kolorit der Feldhasen am nächsten kommt, als besonders günstig, während z. B. Albinos ganz andere Blutwerte und Reaktionen aufwiesen.

An weiteren Blutuntersuchungen erschienen nur die einfache Blutungszeit-, die Gerinnungszeitbestimmung und die Auszählung der Erythrocyten und Thrombocyten als zweckmäßig. Von Thrombin- und Thrombokinasebestimmungen wurde abgesehen, da erstens diese Werte beim Kaninchen überhaupt sehr schwanken und da zweitens die zur Untersuchung benötigten Blutmen-gen beim Kaninchen bereits einem kleinen Aderlaß gleichkommen, der natürlicherweise den Prothrombinspiegel so verändert, daß die nächste Bestimmung unbedingt falsche Werte erbringen muß.

Die Blutungszeit wurde dadurch bestimmt, daß das Ohr mit einem Schnep-per in einem Kapillargebiet verletzt wurde und dann die Zeit der Blutung gemessen wurde. Als der normale Wert ergab sich dabei beim braun-grauen Kaninchen eine Zeit von ungefähr  $2^{30}$  Minuten.

Zur Gerinnungszeitbestimmung wurde die Methode nach Fonio gewählt, da diese die längsten Zeiten ergibt. Dabei wurden 10 Tropfen venösen Blutes in ein hohlgeschliffenes Jenaer Glas gebracht und dieses Glas so lange gekippt, bis das Blut nicht mehr abtropfte. Diese Zeit vom Einstich in die Vene bis zur Verfestigung des Tropfens wurde gemessen. Beim Menschen ergibt dies eine Zeit von  $29 \pm 6$  Minuten. Bei den braun-grauen Kaninchen ist ein Wert von ca. 8 Minuten normal.

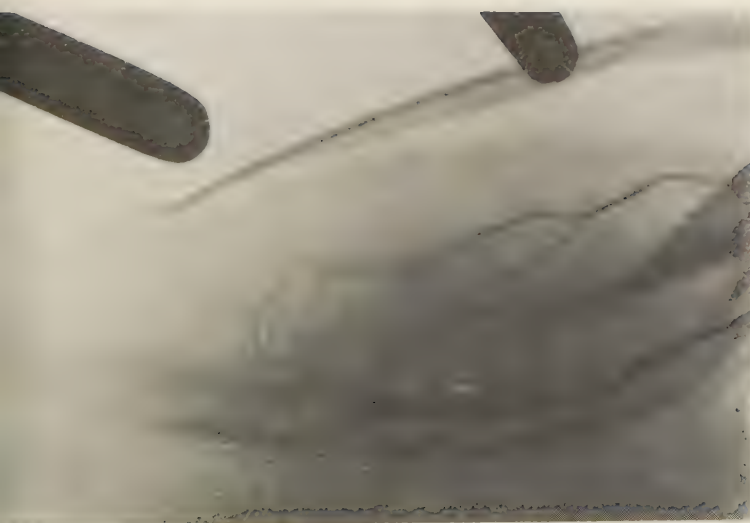
Die Erhebung der Erythrocytenwerte erfolgte hier genau wie beim Menschen. Bei der Thrombocytenzählung wurde die Methode von Fonio benützt: An einem mit Äther gereinigtem Kapillargebiet des Ohres wurde ein Tropfen 14 %igen Magnesiumsulfates steril getupft und durch den Tropfen hindurch geschneppt. Magnesiumsulfat und Blut wurden vermischt, dann wurden Deckglasausstriche gemacht und die Ausstriche einen Tag luftgetrocknet. Später erfolgte die übliche Färbung mit May-Grünwald und Gimsa. Mit kleinstem Gesichtsfeld wurden dann die Thrombocyten gezählt, die auf 1000 Erythrocyten kommen. Der absolute Thrombocytenwert kann durch

die Gesamtzahl der Erythrocyten berechnet werden. Beim Kaninchen fanden sich hier Erythrocytenwerte, die etwas über 5 Millionen liegen, während die Thrombocytenzahl um 200 000 pro cmm liegt.

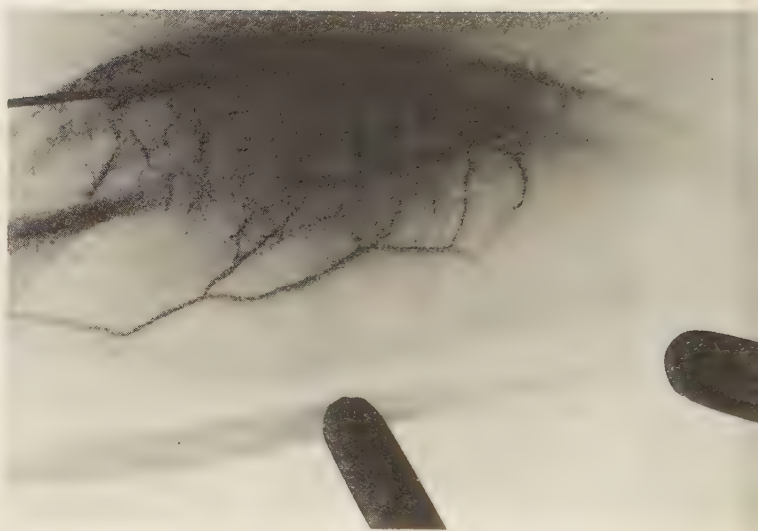
Es wurden nun mit den Kaninchen verschiedene Experimente gemacht, das heißt nachdem einmal ein Thrombus gesetzt und auch nachgewiesen worden war, wurden am anderen Kaninchenohr Injektionen von Blut, Plasma oder Kochsalz vorgenommen. Allerdings wurde auch ein Leerversuch gemacht, um das Thrombusschicksal ohne spätere Transfusion nachzuprüfen. 24 Stunden nach der Thrombininjektion wurde bei diesem Leerversuch venographisch der Thrombus nachgewiesen und über 5 Tage hinweg alle 24 Stunden die Thrombusgröße venographisch verfolgt. Dabei behielt der Thrombus konstant seine gleiche Größe. Nach dem 5. Tag ließ sich keine Venographie mehr darstellen, weil an den Stellen, an denen die Per-Abrodil-Injektion vorgenommen wurde, bereits schwere Nekrosen aufgetreten waren. Überhaupt war die Nekrose an den Injektionsstellen das größte Crux während der laufenden Untersuchungen, denn der Platz, den der in der Mitte gelegene Thrombus am Anfang und am Ende der Vene noch freiließe, war ja sehr beschränkt und deshalb ließ sich trotz schonendster Behandlung und sorgfältigster Pflege (Alkoholverbände) eine Nekrose oft nicht vermeiden. Überhaupt schädigte der Thrombus die nächste Venenumgebung, die Vene selbst war meist ziemlich stark kollabiert, das Ohr fühlte sich sehr heiß an und an der Stelle des Thrombus ließ sich äußerlich schon neben der Verhärtung eine rot-blaue Verfärbung feststellen, die auch in die nächste Nachbarschaft übergriff.



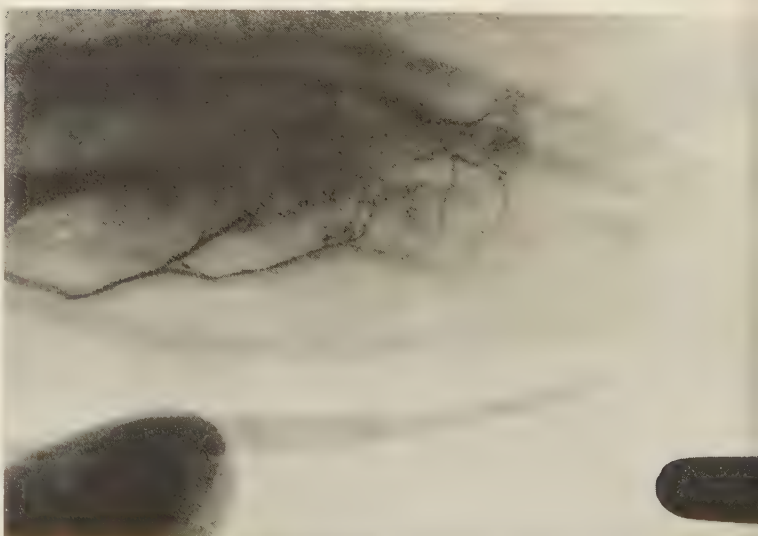
Übersichtsaufnahme der Randvene eines Kaninchen-  
ohres ohne Thrombus. (Bild Nr. 1)



Leerversuch: 24 Std. nach Thrombininjektion.  
Untere Begrenzung des Thrombus. (Bild Nr. 2)



Leerversuch: 48 Std. nach Thrombininjektion.  
Untere Thrombusbegrenzung. (Bild Nr. 3)



Leerversuch: 96 Std. nach Thrombininjektion.  
Untere Thrombusbegrenzung. (Bild Nr. 4)

Zwei Kaninchen wurde nun je eine Vollbluttransfusion gegeben. Bei Kaninchen Nr. I wurde 24 Stunden nach der Thrombininjektion die erste Venographie vorgenommen. Dabei wurde ein Thrombus festgestellt. Daraufhin wurden am anderen Ohr 15 ccm Zitratblut eines anderen gesunden Kaninchens injiziert. 24 Stunden nach der Transfusion hatte sich der Thrombus bereits vergrößert.

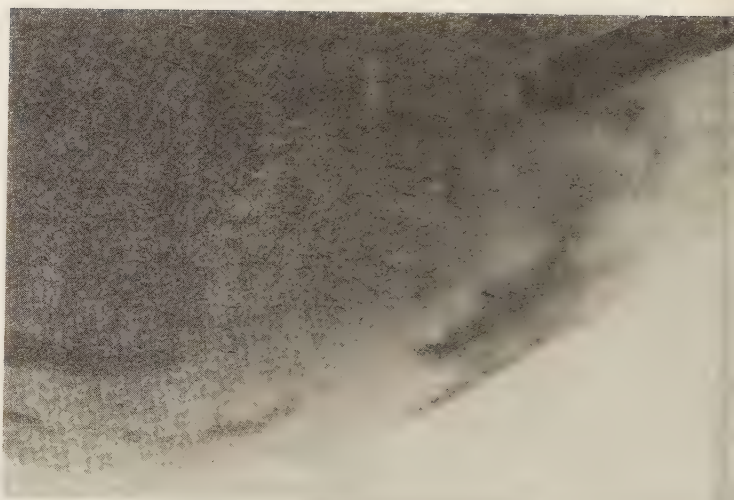
Bei Kaninchen Nr. II wurde ebenfalls einen Tag nach der Thrombininjektion ein Thrombus röntgenologisch dargestellt. Daraufhin wurde eine Transfusion von 12 ccm Zitratblut vorgenommen. Weitere 24 Stunden später war der Thrombus so vergrößert, daß man nur noch die obere Begrenzung darstellen konnte, die sich ebenfalls im Sinne der Thrombusvergrößerung verschoben hatte.

Bei zwei weiteren Kaninchen wurden Versuche mit Plasmainfusionen gemacht. Ca. 15 ccm frisches Zitratblut wurde 1 Stunde lang mit einer Umdrehungszahl von 3500 Minutentouren zentrifugiert. Damit ist nach Lenggenghager das überstehende Plasma nicht nur erythrocyten-, sondern auch leucocyten- und thrombocytenfrei. Dieses im Zentrifugenglas überstehende Plasma wurde vorsichtig abpipettiert und dem Kaninchen Nr. III injiziert, das am Tage vorher Thrombin verabreicht bekommen hatte und bei dem unmittelbar vor der Plasmainfusion ein Thrombus nachgewiesen worden war. Leider war der Thrombus rückläufig so hoch in der Ohrspitze entstanden, daß die obere Grenze nicht mehr dargestellt werden konnte. Die untere Grenze war 24 Stunden post transfusionem gleichgeblieben - wie sich am Abgang der Kollateralen feststellen läßt.

Bei Kaninchen Nr. IV wurde nun genau so verfahren, nur daß dieses Plasma injiziert bekam, das nur 10-15 Minuten zentrifugiert worden war, bis eine einigermaßen klare Flüssigkeit über den abgesetzten Erythrocyten stand, das heißt, dieses Plasma war zwar erythrocytenfrei, hatte aber - dem Gesetz der Schwere zufolge - immer noch einige Leucocyten inne und wohl fast alle Thrombocyten. Hier war der Thrombus nach der Infusion deutlich angewachsen.

Bei Kaninchen Nr. V wurde ebenfalls Thrombin injiziert und 24 Stunden später der Thrombus dargestellt. Daraufhin wurde in das andere Ohr 15 ccm physiologisches Kochsalz infundiert. Tags darauf ließ sich eine Veränderung der oberen Begrenzung im Sinne einer geringen Thrombusvergrößerung feststellen.

15 ccm frisches Zitratblut wurde wiederum mit einer Drehzahl von 3500 Minutentouren 10 Minuten lang zentrifugiert. Das überstehende Plasma, in dem



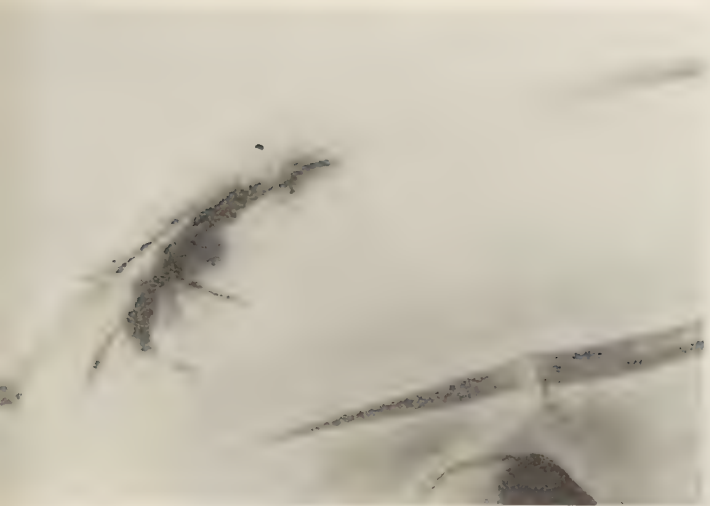
Kaninchen Nr. 1 24 Std. nach Thrombininjektion.  
Obere und untere Begrenzung sichtbar. (Bild Nr. 5)



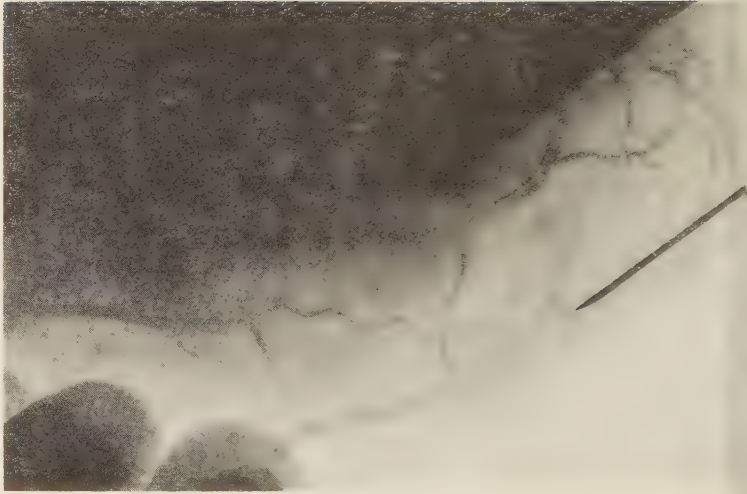
Kaninchen Nr. i 48 Std. nach Thrombin-  
injektion, 24 Std. nach Bluttransfusion.  
Untere Begrenzung. (Bild Nr. 6)



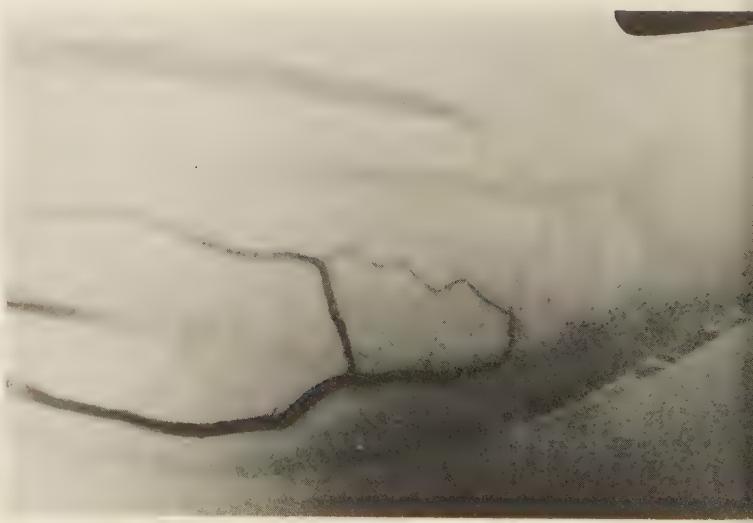
Kaninchen Nr. II 48 Std. nach Thrombininjektion,  
24 Std. nach Bluttransfusion. Obere Begrenzung.  
(Bild Nr. 8)



Kaninchen Nr. I 48 Std. nach Thrombininjektion,  
Obere und untere Begrenzung. (Bild Nr. 7)



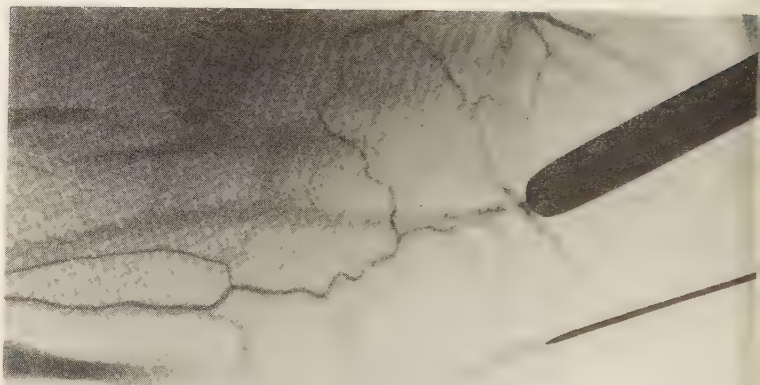
Kaninchen Nr. III 24 Std. nach Thrombininjektion.  
(Bild Nr. 9)



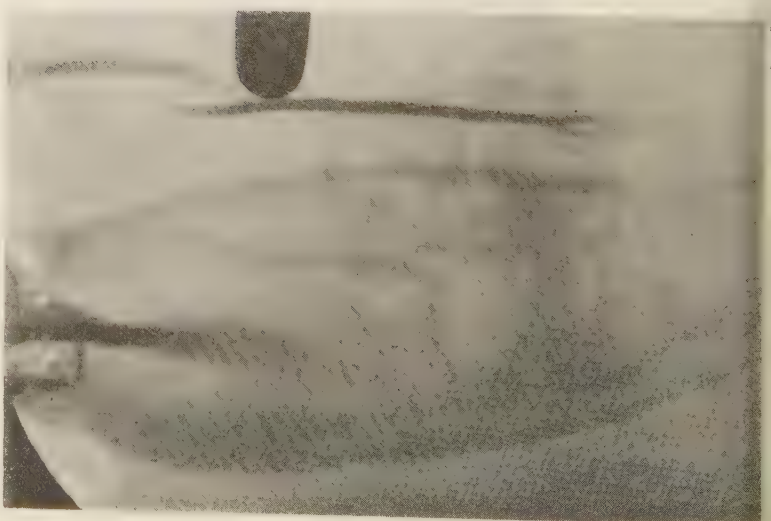
Kaninchen Nr. III 24 Stunden nach Infusion von  
thrombocytenfreiem Plasma. (Bild Nr. 10)



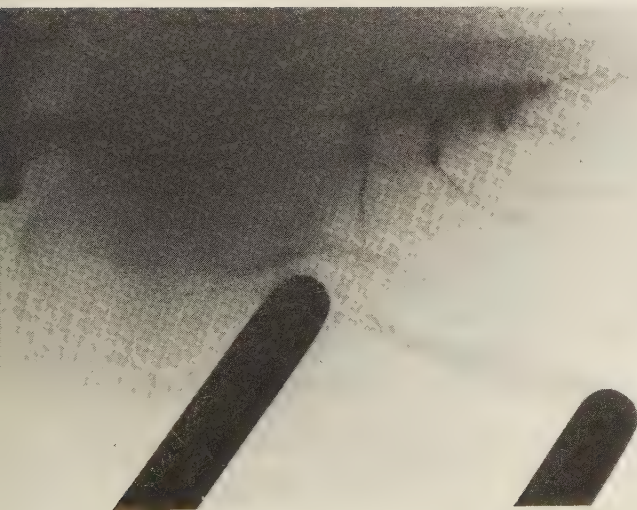
Kaninchen Nr. IV 24 Std. nach Thrombininjektion  
(Bild Nr. 11) .



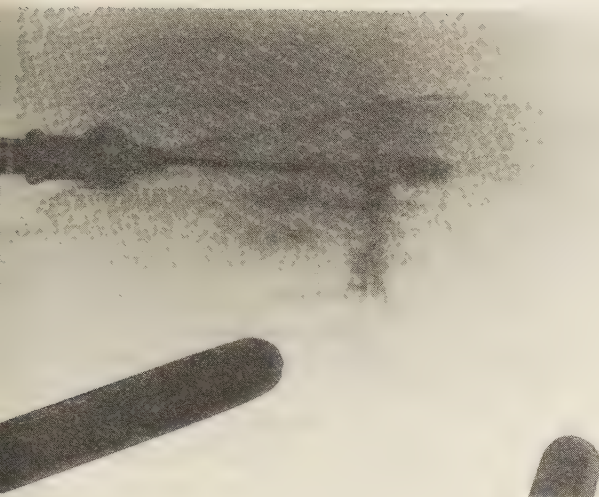
Kaninchen Nr. IV 24 Stunden nach Infusion von erythrocytenfreiem Plasma, rückläufige Darstellung i. d. Mitte durch Kollateralen. Obere Begrenzung. (Bild Nr. 12)



Kaninchen Nr. IV 24 Stunden nach Infusion. Untere Begrenzung. (Bild Nr. 13)



Kaninchen Nr. V 24 Std. nach Thrombininjektion.  
Obere Begrenzung. (Bild Nr. 14)



Kaninchen Nr. V 24 Std. nach Infusion von physiol.  
Kochsalz. Obere Begrenzung. (Bild Nr. 15)

noch die meisten Leukocyten und praktisch alle Thrombocyten enthalten waren, wurde abpipettiert und die abgesetzten Erythrocyten auf eine Menge von 15 ccm mit physiologischem Kochsalz aufgefüllt.

Diese Aufschwemmung wurde dann Kaninchen Nr. VI infundiert, bei dem sich zuerst ein Thrombus, 24 Std. nach der Thrombininjektion, hatte nachweisen lassen. 24 Stunden nach der Infusion war nur mehr eine Aufräuhung des Gefäßes darstellbar.

Übrigens erwiesen sich als die günstigsten Werte für die röntgenologischen Aufnahmen der Kaninchenohren 3 m A und 1 sek bei 60 KV.

Interessant dürften auch die Blutungs- und Gerinnungszeiten sein. Die normalen Ausgangswerte am Beginn der Untersuchungsreihe lagen für die Blutungszeit - wie schon erwähnt - bei etwa 2 1/2 Minuten, für die Gerinnungszeit bei rund 8 Minuten. So wies Nr. II 14 Stunden nach der Thrombininjektion eine verkürzte Blutungszeit von 45 Sekunden und eine Gerinnungszeit von 4 Minuten auf. 24 Stunden nach der Vollblutinfusion betrug die Blutungszeit nur noch 5 Sekunden, die Gerinnungszeit dagegen noch 2<sup>30</sup> Minuten. Bei Kaninchen Nr. III war die Blutungszeit 24 Stunden nach der Infusion von thrombocytenfreiem Plasma 1<sup>10</sup> Minuten und die Gerinnungszeit 5<sup>20</sup> Minuten. Bei Kaninchen Nr. IV hingegen, das nur 10 Minuten zentrifugiertes Plasma injiziert bekam, betrug die Blutungszeit 24 Stunden nach der Infusion noch 2<sup>30</sup> Minuten. Die Gerinnungszeit war nicht mehr meßbar, denn das Venenblut gerann bereits in der Spritze während der Entnahme. Am 2. Tag nach der Infusion lag hier die Blutungszeit bei 50 Sekunden, die Gerinnungszeit aber bei 2 Minuten. Am 4. Tag machte sich die Normalisierung allmählich wieder bemerkbar, denn die Blutungszeit stieg wieder auf 1 Minute, die Gerinnungszeit auf 6 Minuten an. Kaninchen Nr. V wies eine Blutungszeit 24 Stunden nach der Infusion von physiologischem Kochsalz von 1<sup>30</sup> Minute auf und eine Gerinnungszeit von 2<sup>30</sup> Minuten. Am 2. Tag nach der Infusion machte sich wieder ein leichter Anstieg von 1<sup>40</sup> Minute bei der Blutungszeit und von 2<sup>50</sup> Minuten bei der Gerinnungszeit bemerkbar. Bei Nr. VI war die Blutungszeit 24 Stunden nach der Thrombininjektion auf 1<sup>50</sup> Minuten gesunken und die Gerinnungszeit auf 4 Minuten. 24 Stunden nach der Erythrocytenaufschwemmung betrug die Blutungszeit 1<sup>40</sup> Minuten und die Gerinnungszeit 3<sup>50</sup> Minuten.

Auf Grund der Tatsache, daß nach Operationen die Thrombocytenwerte sehr schwanken, wurden in dieser Versuchsreihe auch die Thrombocytenwerte untersucht. Bei einem Kaninchen zum Beispiel, bei dem ohne vorherige Throm-

bininjektion Blut entnommen wurde, wurde nur durch die Tatsache der Blutung ein sehr starker Thrombocyten- und Erythrocytenanstieg beobachtet. Die Ausgangswerte betrugen bei Nr. II 5,3 Mill. Erythrocyten und 243 800 Thrombocyten pro cmm. 24 Stunden nach der Thrombininjektion wurden bei 5,3 Mill. Erythrocyten 206 400 Thrombocyten gezählt. 24 Stunden nach der Vollbluttransfusion waren die Erythrocyten auf 5,8 Mill. und die Thrombocyten auf 226 200 angestiegen. Nr. V hatte bei normalen Ausgangswerten von 5,2 Mill. Erythrocyten und 202 500 Thrombocyten 24 Stunden nach der Thrombininjektion einen Erythrocytenanstieg bis zu 5,3 Mill. und eine Thrombocytenvermehrung bis zu 237 800. 24 Stunden nach der NaCl-Infusion betrugen die Werte für die Erythrocyten 5,4 Mill. und für die Thrombocyten 240 600. Bei Nr. VI wurden als Ausgangswerte 2,5 Mill. Erythrocyten und 189 200 Thrombocyten gezählt. 24 Stunden nach der Thrombininjektion betrugen die Erythrocytenwerte 5,5 Mill. bei 245 000 Thrombocyten; 24 Stunden nach der Infusion der Erythrocytenaufschwemmung waren die Zahlen für die Thrombocyten auf 260 400 gestiegen. Stellt man diese Werte zusammen, so findet sich Folgendes:

Kaninchen Nr. II:

| Tag              | 1        | 2       | 3      |
|------------------|----------|---------|--------|
| Blutungszeit     | 130 Sek. | 45 Sek. | 5 Sek. |
| Gerinnungszeit   | 460 "    | 240 "   | 150 "  |
| Erythrocytenzahl | 5,3      | 5,3     | 5,8    |
| Thrombocytenzahl | 243800   | 206400  | 226200 |

↑
↑
Thrombus-

Throm-
Blut-
vergrö-

bin
transf.
ßerung

Kaninchen Nr. V:

| Tag              | 1        | 2       | 3       |
|------------------|----------|---------|---------|
| Blutungszeit     | 140 Sek. | 85 Sek. | 95 Sek. |
| Gerinnungszeit   | 420 "    | 150 "   | 170 "   |
| Erythrocytenzahl | 5,2      | 5,3     | 5,4     |
| Thrombocytenzahl | 202500   | 237800  | 240600  |

↑
↑
Thrombus-

Throm-
Blut-
vergrö-

bin
transf.
ßerung



Kaninchen Nr. VI 24 Std. nach Thrombininjektion.  
(Bild Nr. 16)



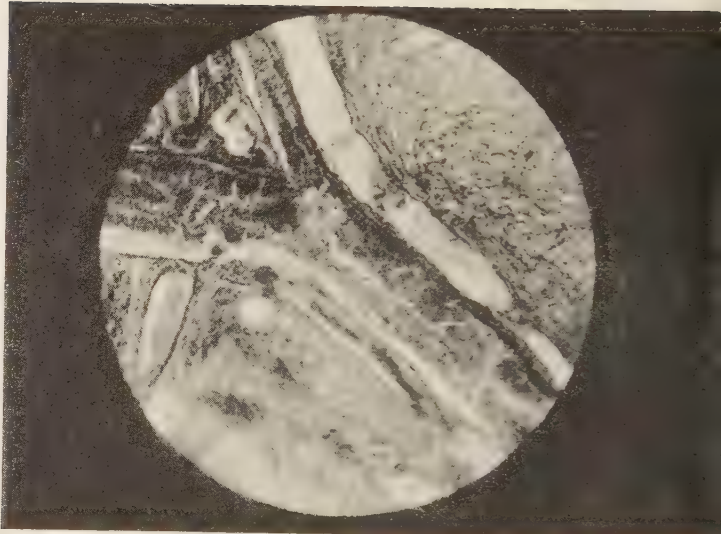
Kaninchen Nr. VI 24 Std. nach Infusion von  
Erythrocytenaufschwemmung. (Bild Nr. 17)

Kaninchen Nr. VI:

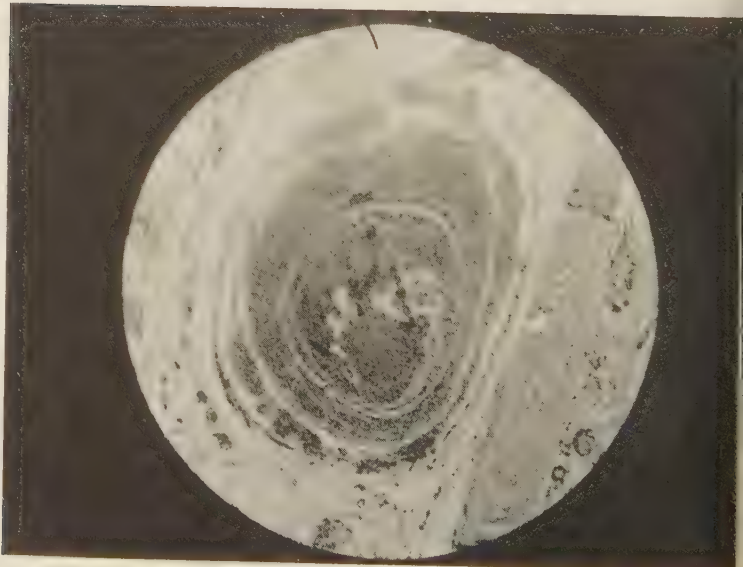
| Tag              | 1                  | 2                                 | 3                     |
|------------------|--------------------|-----------------------------------|-----------------------|
| Blutungszeit     | 120 Sek.           | 110 Sek.                          | 70 Sek.               |
| Gerinnungszeit   | 475 "              | 240 "                             | 210 "                 |
| Erythrocytenzahl | 5,2                | 5,5                               | 5,8                   |
| Thrombocytenzahl | 189200             | 245000                            | 260400                |
|                  | ↑<br>Throm-<br>bin | ↑<br>Ery. -<br>auf-<br>schwemmung | Keine<br>Vergrößerung |

Aus diesen Zahlen ist ersichtlich, daß nach einer Bluttransfusion die Blutungs- und Gerinnungszeit sicher stärker verkürzt ist als bei Infusionen von thrombocytenfreiem Plasma, von physiologischem Kochsalz oder einer Erythrocytenaufschwemmung. Die Schwankungen der Thrombocytenzahlen und der Erythrocytenzahlen sind jedoch ziemlich unübersichtlich. Jedoch stiegen sie immer bei einer Infusion an.

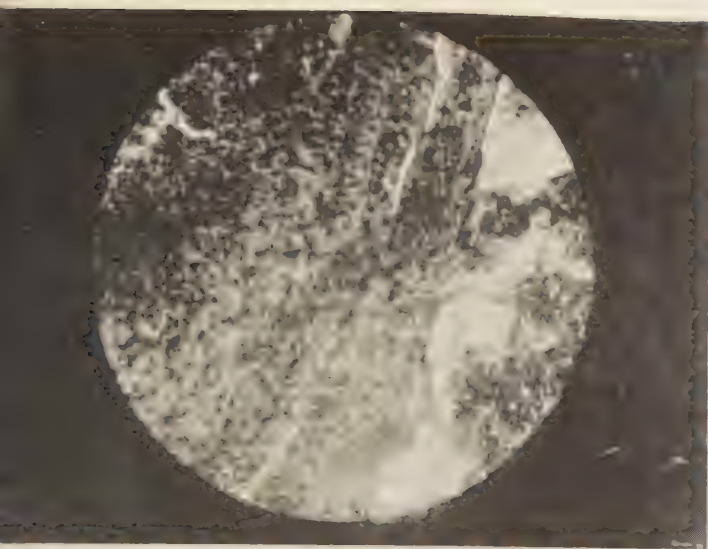
Von den thrombosierten Venen der Kaninchen Nr. II, V und VI wurden histologische Schnitte angefertigt. Diese wurden mit Hämatoxylin-Eosin oder van Gieson gefärbt. Die Aufnahmen wurden mit einer Minox gemacht bei 1/50 Sekunde mit der Mikroskoplampe vorgeschaltetem Transformator. Dabei erwiesen sich alle 3 Thromben als typische Abscheidungsthromben, die eine deutliche Wirbelbildung zeigten. Leider kommt das in dem Schwarz-Weiß der Photographie nicht so klar zur Geltung. Es fanden sich ganze Zusammenballungen von Thrombocyten. Wurden die histologischen Schnitte im Hinblick auf die verschiedenen Experimente beurteilt, so zeigte sich als einziger Unterschied bei dem Kaninchen (Nr. II), das die Vollbluttransfusion bekommen hatte, eine vermehrte hämorrhagische Diathese in der Umgebung der thrombosierten Vene. Bedauerlicherweise kam auch das bei den Photographien nicht zum Ausdruck.



Thrombosierte Vene im Längsschnitt



Thrombosierte Vene im Querschnitt



Thrombocytenanhäufungen



Abscheidungen im Thrombus

Zusammenfassend läßt sich aus den Experimenten ableiten, daß durch die Transfusion die bestehende Thrombose verschlechtert wird, und zwar im Sinne einer Thrombusvergrößerung. Weiter ist ersichtlich, daß die Infusion besonders dann schädlich wirkt, wenn dabei Thrombocyten übertragen werden. Werden hingegen thrombocytenfreie Infusionen vorgenommen, so vergrößert sich der Thrombus entweder nur sehr wenig oder überhaupt nicht. Zu berücksichtigen bleibt hier allerdings, daß es sich bei diesen Versuchen um gesunde Individuen handelte, deren Kreislauf, Blut- und Gefäßwandverhältnisse völlig in Ordnung waren, ausgenommen der Randvene, in der künstlich ein Thrombus gesetzt worden war. Trotz völliger Gesundheit also hat die Bluttransfusion eine schädigende Wirkung. Um wieviel stärker vermag also eine Bluttransfusion erst einem Körper zu schaden, bei dem durch die Thrombose weit mehr als nur eine lokale Störung vorliegt. Nach Möglichkeit sollte also bei bestehender Thrombose eine Bluttransfusion vermieden werden. Sollte nun aber der Anaemieschaden so groß sein, daß eine Bluttransfusion unumgänglich notwendig ist, so empfiehlt es sich, eine mehr als 15 Tage alte Blutkonserve zu verwenden. Diese erweist sich am günstigsten, da in ihr sowohl die Thrombocyten als auch die Gerinnungsfermente schon zerstört sind, während bei der Frischbluttransfusion die Gerinnungsfaktoren in voller physiologischer Wirksamkeit vorhanden sind. Am ungünstigsten ist die Verwendung einer jüngeren Konserve bei Thrombose, da in ihr die Gerinnungsfermente in optimaler Wirksamkeit vorliegen - auf Grund der Thrombocytenzerstörung und der PH-Erniedrigung. Die bei der älteren Konserve vermehrt infundierten Blutschatten sind sicher das kleinere Übel. Auch ist ein sehr langsames Einfließen des Transfundates zu fordern, besonders wenn vorher eine Antikoagulantientherapie betrieben wurde, wegen der drohenden Gefahr einer Embolie, die durch die vasomotorischen Bewegungen, die schlechte Retraktion und Adhaerenz des Thrombus bedingt, ausgelöst werden kann. Nach Fonio liegt die ideale Lösung des Blutersatzes in einer Aufschwemmung von Erythrocyten mit einer künstlichen Ersatzflüssigkeit von langer Verweildauer. Damit wären alle gerinnungsfördernden Elemente vermieden. Ganz kurz sei auch noch erwähnt, daß die Transfusion schon deshalb vielleicht gerinnungsfördernd wirkt, da sie einen Streß auf den Körper ausübt - so wurde im Freiburger Thrombosekongreß im Sommer 1955 angetönt.

Die Meinung vieler Forscher und die Ergebnisse der Experimente lassen es also angelegen sein, die Bluttransfusion als ein gerinnungsförderndes Mittel anzusehen und damit als ein Therapeuticum, das verschlechternd auf die bestehende Thrombose wirkt.



Besonders danken möchte ich an dieser  
Stelle Herrn Dr. Schedel für die Thema-  
stellung und sein reges Interesse am  
Fortgang der Arbeit.



